

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-227524

(43)Date of publication of application : 02.09.1997

(51)Int.Cl.

C07D231/12
// A61K 31/415
A61K 31/415
A61K 31/415

(21)Application number : 08-042295

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 29.02.1996

(72)Inventor : TAGUCHI MINORU
OKUBO TAKETOSHI
HATADA YUICHI
OTA TOMOKI
TOMIZAWA KAZUYUKI

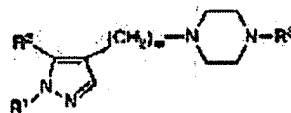
(54) PHENYLPYRAZOLE DERIVATIVE

(57)Abstract:

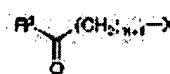
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new phenylpyrazole derivative, having suppressing actions on the contraction of smooth muscles of blood vessels, prostate glands, urethras, etc., due to the blocking of an $\alpha 1$ -adrenergic receptor and useful as a hypotensive agent or an improver for dysuria.

SOLUTION: This phenylpyrazole derivative is represented by formula I [R₁ is H, a lower alkyl, a lower hydroxyalkyl or phenyl (substitutable with a halogen); R₂ is phenyl (substitutable with a halogen, an alkyl or OH); R₃ is phenyl (substitutable with a halogen, an alkyl or an alkoxy); (m) is 1-3] or its pharmaceutically permissible acid addition salt, e.g. 4-[2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazino]ethyl]-1-methyl-5-phenylpyrazole. The

compound represented by formula I is obtained by reacting, e.g. a compound represented by formula II with a compound represented by formula III, providing a compound represented by formula I, then reacting the resultant compound represented by formula IV with a compound represented by the formula, (R₅) R₄NCH(OR₆)₂ (R₄ and R₅ are each an alkyl, etc.; R₆ is an



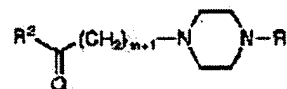
I



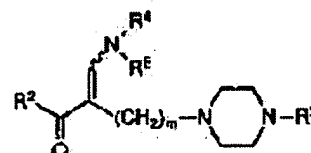
II



III



IV



V

alkyl), affording a compound represented by formula V and finally reacting the prepared compound represented by formula V with a compound represented by the formula, R1HNNH2.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 27.01.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than withdrawal the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application] 27.11.2006

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 231/12			C 0 7 D 231/12	A C
// A 6 1 K 31/415	ABU ACV AED		A 6 1 K 31/415	ABU ACV AED
審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全 6 頁)				

(21) 出願番号 特願平8-42295

(22) 出願日 平成8年(1996)2月29日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 田口 稔

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 大久保 武利

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 畑田 祐一

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

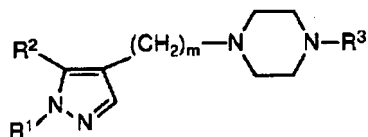
(54) 【発明の名称】 フェニルピラゾール誘導体

(57) 【要約】

【目的】 α 1-アドレナリン受容体を遮断することにより、降圧作用または排尿障害改善作用を示す化合物を提供する。

【構成】式

【化1】



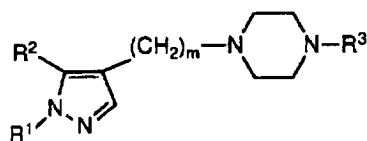
(式中、 R^1 は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基および「ハロゲン原子1~3個」で置換されていてもよいフェニル基を示し、 R^2 は「ハロゲン原子、低級アルコキシ基および水酸基」から選ばれる基の1~3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、 R^3 は「ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基」から選ばれる基の1~3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、 m は1~3を表す。)で表されるフェニルピラゾール誘導体及びその薬学的に許容される酸付加

塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



(式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基または「ハロゲン原子の1～3個で置換されていてもよいフェニル基」を示し、R²は「ハロゲン原子、低級アルコキシ基および水酸基」から選ばれる基の1～3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、R³は「ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基」から選ばれる基の1～3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、mは1～3の整数を表す。)で表されるフェニルピラゾール誘導体またはその薬学的に許容される酸付加塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、α1-アドレナリン受容体を遮断することにより降圧作用または排尿障害改善作用を有するフェニルピラゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】α1-アドレナリン受容体遮断薬は、主に、降圧薬として用いられており、心拍出量や、臓器還流量を減少させないことから、心機能の低下している症例や腎機能の低下している症例にも使用できることが特徴である。更に、近年、排尿障害の改善剤としても用いられている。降圧薬としては、プラゾシン、ドキサゾシン、ウラピジルなどが、排尿障害治療薬としては、タムスロシン、プラゾシンが知られているが、本発明の化合物に構造上類似しているものはない。

【0003】

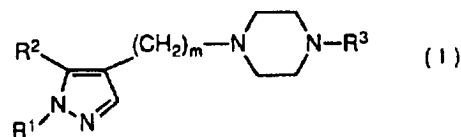
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、α1-アドレナリン受容体を遮断することにより、降圧作用または排尿障害改善作用を示す化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を達成するために鋭意研究を進めた結果、ある種のフェニルピラゾール誘導体がα1-アドレナリン受容体を遮断することにより降圧作用または排尿障害改善作用を有することを見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は式(1)

【0005】

【化2】



【0006】(式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基または「ハロゲン原子の1～3個で置換されていてもよいフェニル基」を示し、R²は「ハロゲン原子、低級アルコキシ基および水酸基」から選ばれる基の1～3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、R³は「ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基」から選ばれる基の1～3個で置換されていてもよいフェニル基を示し、mは1～3の整数を表す。)で表されるフェニルピラゾール誘導体またはその薬学的に許容される酸付加塩である。

【0007】本発明において低級アルキル基とは、炭素原子数1～4個の直鎖状または分枝鎖状のものを示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基またはt-ブチル基である。低級アルコキシ基とは、炭素原子数1～4個の直鎖状または分枝鎖状のものを示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基またはt-ブトキシ基である。低級ヒドロキシアルキル基とは、炭素原子数1～4個の直鎖状または分枝鎖状のものを示し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などである。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

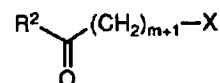
【0008】式(1)の化合物薬学的に許容される酸付加塩とは、無機酸又は有機酸が付加した塩を示し、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、アスコルビン酸、サリチル酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸を挙げることができる。なお、R¹、R²およびR³で定義される、フェニル基の置換基が2個あるいは3個である場合、当該置換基は同一であっても異なってもよい。

【0009】本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0010】すなわち、式

【0011】

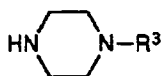
【化3】



【0012】(式中、R²およびmは前記と同意義であり、Xはハロゲン原子を示す。)で表される化合物と式

【0013】

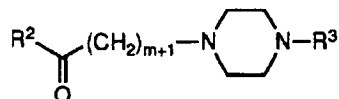
【化4】



【0014】（式中、 R^3 は前記と同意義である。）で表される化合物を溶媒中反応させることにより、式

【0015】

【化5】



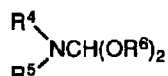
【0016】（式中、 R^2 、 R^3 および m は前記と同意義である。）で表わされる化合物を得る。ここで、溶媒としては、ベンゼン系溶媒（例えばトルエン、ベンゼン）、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は0～150℃であり、反応時間は10分間～48時間である。なお本反応では、塩基（例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミンなど）と必要に応じてヨウ化金属（例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなど）を用いることもできる。

【0017】また、 R^2 が水酸基で置換されたフェニル基の場合、あらかじめその水酸基を保護しておくことができる。ここで保護基としては、ベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などのトリアルキルシリル基または、メトキシメチル基などを挙げることができる。

【0018】次に、上記で得た化合物と、式

【0019】

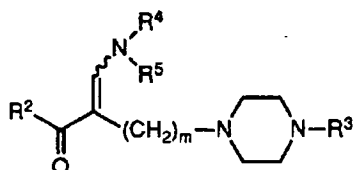
【化6】



【0020】（式中、 R^4 および R^5 は低級アルキル基を示すか、または R^4 と R^5 は一緒になって隣接する窒素原子と共に複素環を示す。また、 R^6 は低級アルキル基を示す。）で表される化合物を反応させることにより、式

【0021】

【化7】



【0022】（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および m は前記と同意義であり、E体およびZ体いずれも含む。）で表わされる化合物を得る。この反応は、無溶媒であっても、溶媒としてジメチルホルムアミドを用いてもよい。反応温度は室温～250℃であり、反応時間は10分間～48時間である。

【0023】次に、上記で得た化合物と、式



（式中、 R^1 は前記と同意義である。）で表される化合物または酸付加塩を反応させることにより、式（I）の化合物を得ることができる。

【0024】ここで、溶媒としてはアルコール系溶媒（メタノール、エタノールなど）を用いることができる。また、必要に応じて酢酸あるいは酢酸ナトリウムを用いることができる。反応温度は0℃～100℃であり、反応時間は10分間～24時間である。また R^2 が水酸基で置換されたフェニル基であり、なおかつその水酸基に保護基が導入されている場合、上記の反応に続いて加水分解、水素添加などで脱保護を行うことができる。本反応生成物の R^1 （水素原子を除く）の置換位置についてはNMR-NOEなど各種機器分析により確認しており、式（I）で表される化合物が選択的に得られることが明らかとなっている。

【0025】

【発明の効果】本発明の化合物は、後記試験例より明らかのように、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体を遮断することによる平滑筋（血管、前立腺、尿道など）収縮抑制作用を有するので、降圧剤または排尿障害改善剤として有用である。

【0026】

【実施例】以下、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

（実施例1）

4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-メチル-5-フェニルピラゾール
（1）4-クロロブチロフェノン11.4gと2-メトキシフェニルピペラジノ14.4gをトルエン200mlに溶解し、トリエチルアミン22.0mlとヨウ化カリウム12.4gを加え15時間加熱還流する。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝1：9）に付し、4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]-1-フェニル-1-ブタノン14.6gを得た。

【0027】（2）（1）で得られた4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]-1-フェニル-1-ブタノン13.5gのジメチルホルムアミド ジメチルアセタール105ml溶液を42時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去後、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄した。次いで、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮し2-ジメチルアミノメチレン-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]-1-フェニル-1-ブタノン17.8gを得た。

【0028】（3）（2）で得られた2-ジメチルアミノメチレン-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]-1-フェニル-1-ブタノン1.9gのエタ

ノール18ml溶液に、メチルヒドラジンの硫酸塩0.85gと酢酸ナトリウム0.48gを加え室温下5.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、水および飽和食塩水で順次洗浄した。次いで、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸エチル）に付し標記化合物1.29gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.48~2.76 (8H, m)、2.97~3.18 (4H, m)、3.74 (3H, s)、3.84 (3H, s)、6.81~7.05 (4H, m)、7.25~7.53 (6H, m)。

【0029】同様に以下の化合物を合成した。

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-5-フェニルピラゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.45~2.74 (8H, m)、2.98~3.15 (4H, m)、3.84 (3H, s)、3.86~4.22 (4H, m)、6.80~7.06 (4H, m)、7.24~7.54 (6H, m)。

1,5-ジフェニル-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]ピラゾール (化合物1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.55~2.81 (8H, m)、2.98~3.19 (4H, m)、3.84 (3H, s)、6.73~7.42 (14H, m)、7.69 (1H, s)。

【0030】5-(4-フルオロフェニル)-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-メチルピラゾール (化合物2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.45~2.76 (8H, m)、2.94~3.18 (4H, m)、3.72 (3H, s)、3.84 (3H, s)、6.81~7.37 (8H, m)、7.46 (1H, s)。

5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]ピラゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.46~2.70 (8H, m)、2.98~3.15 (4H, m)、3.84 (3H, s)、3.88~4.08 (4H, m)、6.80~7.38 (8H, m)、7.51 (1H, s)。

1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]ピラゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.54~2.78 (8H, m)、2.99~3.17 (4H, m)、3.85 (3H, s)、6.81~7.28 (12H, m)、7.67 (1H, s)。

【0031】(実施例2)

5-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-メチルピラゾール

(1) 4-クロロ-4'-ヒドロキシブチロフェノン7.52gをジメチルホルムアミド50mlに溶解し、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド8.57gとイミダゾール5.16gを加え、室温で7時間撹拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ、有機層を5%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=9:1）に付し、4-クロロ-4'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)ブチロフェノン11.86gを得た。

【0032】(2) 4-クロロ-4'-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)ブチロフェノン11.86gをトルエン100mlに溶解し、2-メトキシフェニルピペラジン11.50gとトリエチルアミン13.2mlを加え、13.5時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルに注ぎ、飽和食塩水で2回洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸エチル）に付し、1-(4-*t*-ブチルジメチルシロキシ)フェニル-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]-1-ブタノン10.07gを得た。

【0033】(3) 1-(4-*t*-ブチルジメチルシロキシ)フェニル-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]-1-ブタノン3.15gのジメチルホルムアミド3.1ml溶液にジメチルホルムアミドジメチルアセタール5.4mlとピロリジン3.4mlを加え、6時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルに注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮し、1-(4-*t*-ブチルジメチルシロキシ)フェニル-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]-2-ピロリジノメチレン-1-ブタノン2.97gを得た。

【0034】(4) 1-(4-*t*-ブチルジメチルシロキシ)フェニル-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]-2-ピロリジノメチレン-1-ブタノン2.97gをエタノール20mlに溶解し、メチルヒドラジン0.36mlと酢酸0.38mlを加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=4:1）に付し標記化合物0.38gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.53~2.89 (8H, m)、3.01~3.23 (4H, m)、3.70 (3H, s)、3.84 (3H, s)、6.62~7.13 (8H, m)、7.43 (1H, s)。

【0035】同様に以下化合物を合成した。

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]ピラゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.53~2.87 (8H, m)、3.00~3.21 (4H, m)、3.85 (3H, s)、3.80~4.11 (4H, m)、6.63~6.75 (2H, m)、6.80~7.14 (6H, m)、7.46 (1H, s)。

4-[2-[4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.56~2.94 (8H, m)、3.00~3.21 (4H, m)、3.84 (3H, s)、6.65~7.02 (5H, m)、7.21~7.35 (2H, m)、7.50 (1H, s)。

【0036】4-[2-[4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.53~2.85 (8H, m)、3.00~3.18 (4H, m)、3.83 (3H, s)、3.86~3.97 (2H, m)、4.00~4.11 (2H, m)、6.68~6.99 (5H, m)、7.02~7.13 (2H, m)、7.46 (1H, s)

4-[2-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.51~2.86 (8H, m)、2.96~3.18 (4H, m)、3.83 (3H, s)、3.85~3.96 (2H, m)、3.98~4.11 (2H, m)、6.50~6.92 (5H, m)、7.07 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)、7.46 (1H, s)。

【0037】(実施例3)

5-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-メチルピラゾール2塩酸塩(化合物3) [UF-642]

5-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-メチルピラゾール0.38gを17%塩酸20mlに溶解し、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、析出物を再結晶し(エタノール)、標記化合物0.26gを得た。

m. p. 206.5~207.5°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2.74~3.60 (12H, m)、3.67 (3H, s)、3.78 (3H, s)、6.81~7.09 (6H, m)、

7.18~7.30 (2H, m)、7.45 (1H, s)。

【0038】4-[2-[4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール2塩酸塩

m. p. 216~218°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2.97~3.67 (12H, m)、3.80 (3H, s)、6.83~7.11 (5H, m)、7.40~7.52 (2H, m)、7.75 (1H, s)。

4-[2-[4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール2塩酸塩 m. p. 149~152°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2.70~2.90 (2H, m)、2.95~3.61 (10H, m)、3.62~3.75 (2H, br t, $J=6\text{Hz}$)、3.78 (3H, s)、3.91~4.03 (2H, br t, $J=6\text{Hz}$)、6.87~7.11 (5H, m)、7.22~7.34 (2H, m)、7.51 (1H, s)。

【0039】(実施例4)

4-[2-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール フマル酸塩(化合物6)

4-[2-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピペラジノ]エチル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール0.64gのエタノール10ml溶液に、フマル酸0.17gを加え30分間攪拌した。減圧下溶媒留去し標記化合物0.81gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2.38~2.60 (8H, m)、2.80~2.96 (4H, m)、3.59~3.71 (2H, m)、3.78 (3H, s)、3.83~3.98 (2H, m)、6.59~6.72 (1H, m)、6.61 (2H, s)、6.78~6.93 (4H, m)、7.22 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)、7.41 (1H, s)。

【0040】(試験例1) [$\alpha 1$ 受容体結合試験]

$\alpha 1$ 受容体結合反応はGreengrass、Bremner [Eur. J. Pharmacol., vol55, 323 (1979)]の方法に準じて行った。Wistarラットを断頭瀉血後、小脳を除く全脳を摘出し、10倍量のトリス-塩酸緩衝液(pH7.4)でホモジェナイズした。これを1,000×gで5分間遠心し、上清をさらに48,000×gで20分間遠心し、沈渣を得た。沈渣を50mM トリス-塩酸緩衝液(pH7.4)に懸濁させ、再度48,000×gで20分間遠心した。この沈渣を1.0mg/mlプロテインとなるように、50mM トリス-塩酸緩衝液(pH7.

7) に懸濁させ、 $\alpha 1$ 受容体標品とした。受容体標品 1. 0 ml に 0. 2 nM [^3H] プラゾシンおよび種々濃度の検体を添加し、25℃で60分間反応させた。反応終了後ガラスフィルター (Whatman GF/B) で吸引濾過し、フィルターは3mlの50mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7. 4) で3回洗浄した。フィルター上の放射活性は、液体シンチレーションカウンターにより測定した。検体を添加しないときの放射活性から、10 μM のプラゾシン存在下に得られる放射活性を差し引き、これをコントロールの特異的結合とした。検体添加時に得られる放射活性からコントロールに対する割合を求め、検体濃度に対してプロットした。コンピューターによるカーブフィッティングから各検体の50%阻害濃度 (IC₅₀値) を計算した。結果を表1に示す。

【0041】

【表1】

検体	IC ₅₀ (nM)
化合物1	1. 1
化合物2	46. 4
化合物3	8. 7
化合物4	2. 2
化合物5	4. 3
化合物6	8. 7
ウラビジル	741

【0042】 (試験例2) [摘出前立腺収縮抑制作用試験]

摘出膀胱収縮抑制作用試験は、Couldwellら[J. Pharm. Pharmacol., vol45:922-924(1993)]の方法に準じて行った。麻酔下ビーグル犬より、前立腺を摘出し、結合組織を除去し、尿道に沿って2分割し、尿道も除去した。この前立腺平滑筋組織を縦方向に厚さ1mm程度に切り、幅4~6mm長さ10~15mm程度の前立腺平滑筋組織標本を作成した。標本は95%O₂、5%CO₂の混合ガスを通気した37℃ Krebs-Henseleit液 (KHS) 中に、1gの静止張力を負荷して懸垂し、20分間隔でKHSを交換しながら、約40分間安定化させた後、等尺性の張力を測定した。収縮抑制作用はフェニレフリン誘発収縮により検討した。すなわち、フェニレフリン (10⁻¹⁰~3×10⁻⁴M) を累積投与しこれをコントロールとし、その後標本を十分に洗浄した後、検体をフェニレフリン累積投与15分前に投与し、この時のフェニレフリン収縮をコントロールと比較しpA₂もしくはpD₂' 値を求めた。その結果を以下に示す。

【0043】

【表2】

検体	pA ₂
化合物3	8. 80
ウラビジル	7. 27
プラゾシン	8. 24

フロントページの続き

(72)発明者 太田 知己
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 富沢 一雪
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内